

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

# Novos antidiabéticos: para além do efeito hipoglicemiante

Francisca Silva Carmo

**M**

**2018**



**Título:** Novos antidiabéticos: para além do efeito hipoglicemiante

**Autora:** Francisca Silva Carmo

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço de email: francisca.s.carmo@gmail.com

**Orientadora:** Dr.<sup>a</sup> Isabel Maria Gonçalves Mangas Neto da Palma

Assistente Graduada, Endocrinologista do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo;

Centro Hospitalar do Porto - Hospital de Santo António;

Assistente Convidada do Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço eletrónico: isabel.m.mangas@gmail.com

**Maio, 2018**

Porto, 29 de maio de 2018

Francisca Siva Carmo

Francisca Silva Carmo

## **Agradecimentos**

À minha orientadora, Dr.<sup>a</sup> Isabel Mangas, por ter aceite o meu pedido e por toda a disponibilidade, paciência e auxílio desde a escolha do tema até à elaboração e aperfeiçoamento desta dissertação.

## Resumo

A Diabetes Mellitus, em 2017, afetou cerca de 451 milhões de adultos em todo o mundo, sendo responsável por 5 milhões de mortes. No estudo Steno-2, doentes com tratamento intensivo dos múltiplos fatores de risco cardiovasculares, em comparação com o tratamento apenas da hiperglicemia, tiveram uma redução de 20% no risco absoluto de eventos cardiovasculares e uma redução de 21% no risco absoluto de morte, após um seguimento total de 21,2 anos. Apesar de avanços no tratamento, estes indivíduos continuam a ter maior risco de morbidade e mortalidade, principalmente por causas cardiovasculares. Esta revisão bibliográfica sobre os novos antidiabéticos (inibidores da dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), agonistas dos recetores do *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) e inibidores do *sodium-glucose cotransporter-2* (SGLT-2)) e fármacos em fase experimental, pretende abordar os efeitos para além da glicemia. A pesquisa bibliográfica foi realizada através das bases de dados PubMed, Clinical Key e Science Direct, sem restrição no idioma, sendo incluídos apenas artigos publicados nos últimos 5 anos (2014-2018).

O controlo dos fatores de risco cardiovasculares, juntamente com o controlo glicémico são fundamentais para a prevenção das complicações micro e macrovasculares. A meta glicémica deve ser individualizada, procurando evitar certos efeitos adversos como a hipoglicemia grave que está associada a aumento da mortalidade.

Os inibidores da DPP-4 possuem um efeito moderado na redução da glicemia, um risco hipoglicémico baixo e um efeito neutro no peso. São bem tolerados e seguros a nível cardiovascular, com a exceção da saxagliptina que apresenta aumento do risco de insuficiência cardíaca em doentes de alto risco, e parecem diminuir a albuminúria. Os agonistas do recetor do GLP-1, para além de hipoglicemiantes, promovem perda de peso, redução da pressão arterial e melhoria do perfil lipídico. Adicionalmente, o liraglutido e o semaglutido diminuíram os eventos cardiovasculares *major* e apresentaram benefícios renais. Os inibidores do SGLT-2 melhoram o controlo glicémico, de forma independente da secreção de insulina, e reduzem a pressão arterial e o peso. Além disso, foram associados a reduções significativas nos eventos cardiovasculares *major* e na mortalidade e a um risco menor de progressão da doença renal. De forma a aumentar o controlo da diabetes, vários alvos terapêuticos têm sido estudados e novas moléculas desenvolvidas.

Em conclusão, os novos antidiabéticos são seguros e eficazes e apresentam vários benefícios além do efeito hipoglicemiante, como outros benefícios metabólicos, cardiovasculares e renais.

Palavras-chave: diabetes tipo 2; antidiabéticos; nefropatia diabética; doença cardiovascular; comorbilidade

## **Abstract**

In 2017, Diabetes Mellitus affected about 451 million adults worldwide, accounting for 5 million deaths. In the Steno-2 study, patients with intensified multifactorial treatment, compared with only glycemic treatment, had a 20% reduction in the absolute risk of cardiovascular events and a 21% reduction in the absolute risk of death, after a follow-up of 21,2 years. Despite advances in treatment, these individuals continue to be at increased risk of morbidity and mortality, mainly for cardiovascular causes. This literature review about the new antidiabetics (dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors) and experimental drugs intends to address the effects beyond glycaemia. A literature search was performed using the databases PubMed, Clinical Key and Science Direct, without restriction in the language. Only articles published in the last 5 years (2014-2018) were included.

The control of cardiovascular risk factors, beyond glycemic control, are fundamental for the prevention of micro and macrovascular complications. The glycemic goal should be individualized, seeking to avoid certain adverse effects, such as severe hypoglycemia that is associated with increased mortality.

DPP-4 inhibitors have a moderate effect on blood glucose lowering, low hypoglycemic risk, and a neutral effect on weight. They are well tolerated and present cardiovascular safety, except for saxagliptin, which increases the risk of heart failure in high-risk patients. They also appear to decrease albuminuria. GLP-1 receptor agonists, in addition to hypoglycemic effect, promote weight loss, blood pressure reduction and lipid profile improvement. Additionally, liraglutide and semaglutide decreased major adverse cardiovascular events and presented renal benefits. SGLT-2 inhibitors improve glycemic control, independently of insulin secretion, and reduce blood pressure and weight. Additionally, they were associated with significant reductions in major adverse cardiovascular events and mortality with a lower risk of kidney disease progression. To increase control of diabetes, several therapeutic targets have been studied and new molecules developed.

In conclusion, the new antidiabetics are safe and effective, presenting several benefits besides the hypoglycemic effect, with other metabolic, cardiovascular and renal benefits.

**Keywords:** type 2 diabetes; antidiabetics; diabetic nephropathy; cardiovascular disease; comorbidity;

## Lista Abreviaturas

AACE/ACE - *American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology*  
ACCORD - *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*  
ADA - *American Diabetes Association*  
ADVANCE - *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*  
AVC – *Acidente Vascular Cerebral*  
CANVAS - *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*  
CV – *Cardiovascular*  
DAC – *Doença Arterial Coronária*  
DCV – *Doença Cardiovascular*  
DM – *Diabetes Mellitus*  
DPP-4 – *Dipeptidyl peptidase-4*  
DRC – *Doença Renal Crônica*  
EAM – *Enfarte Agudo do Miocárdio*  
ELIXA - *Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome*  
EMPA-REG OUTCOME - *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients*  
EXAMINE - *Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care*  
EXSCEL - *Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering*  
FC – *Frequência cardíaca*  
FFAR1 – *Recetor dos ácidos gordos livres/GPR-40 - recetor acoplado à proteína G 40*  
FEVE – *Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo*  
GLP-1 - *Glucagon-like peptide-1*  
GK – *Glicoquinase*  
GSK-3 $\beta$  - *Glicogénio sintetase quinase 3- $\beta$*   
HbA1c – *Hemoglobina glicada*  
HPP – *Hipotensão pós-prandial*  
hsTnI – *Troponina alta sensibilidade*  
IC – *Insuficiência Cardíaca*  
IR – *Insuficiência Renal*  
LEADER - *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*  
NT-proBNP - *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*  
PA – *Pressão Arterial*  
PAD – *Pressão Arterial Diastólica*  
PAS – *Pressão Arterial Sistólica*  
SAVOR-TIMI 53 - *Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus - Thrombolysis in Myocardial Infarction*  
SCA – *Síndrome Coronário Agudo*  
SGLT-2 – *Sodium-glucose co-transporter 2*  
SRAA – *Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona*  
SUSTAIN - *Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes*  
TECOS - *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*  
TFG – *Taxa de Filtração Glomerular*  
UKPDS - *United Kingdom Prospective Diabetes Study*  
VADT - *Veterans Affairs Diabetes Trial*

## Índice

Introdução.....	1
Objetivos.....	2
Metodologia .....	3
Considerações gerais sobre o tratamento da Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2 .....	4
Inibidores da DPP-4.....	6
Agonistas do recetor do GLP-1 .....	8
Inibidores do SGLT-2.....	13
Novos alvos terapêuticos .....	16
Conclusão.....	19
Bibliografia.....	20



## Introdução

A Diabetes Mellitus (DM) é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas principalmente por hiperglicemia.<sup>(1)</sup> Segundo a *International Diabetes Federation*, em 2017, cerca de 451 milhões de adultos de todo o mundo entre os 18 e os 99 anos tinham DM, sendo a maioria de tipo 2.<sup>(1,2)</sup> A prevalência global foi estimada em 8,4%, atingido o pico nos homens entre os 65-69 anos e nas mulheres entre os 70-79 anos. Além disso, 7,7% de adultos apresentaram intolerância à glicose. Quanto à mortalidade, 5 milhões de mortes foram atribuíveis à DM, representando 9,9% da mortalidade total dos adultos entre 20-99 anos.<sup>(2)</sup>

O estudo Steno-2 comparou os resultados de doentes com DM2 randomizados para receber tratamento intensivo de múltiplos fatores de risco cardiovascular (CV) ou o tratamento apenas da hiperglicemia durante 7,8 anos. Doentes com tratamento multifatorial tiveram uma redução de 20% no risco absoluto de eventos CV e uma redução de 21% no risco absoluto de morte após um seguimento total de 21,2 anos. Além disso, aumentaram o seu tempo de vida em cerca de 7,9 anos. Estes anos ganhos corresponderam a anos livres de complicações CV, sendo que a redução na mortalidade foi causada por uma redução do risco de eventos CV e de mortalidade CV.<sup>(3)</sup>

Por isso, atualmente, o tratamento da DM é individualizado e multidisciplinar. Baseia-se num conjunto de intervenções, sendo a primeira a promoção de um estilo de vida saudável através da dieta, atividade física, cessação tabágica e moderação na ingestão de álcool. O controlo glicémico e o controlo da pressão arterial (PA) e dos parâmetros lipídicos são essenciais para reduzir o risco de doença cardiovascular (DCV) e restantes complicações da DM.<sup>(1,4)</sup> A meta de hemoglobina glicada (HbA1c) não pode constituir o único objetivo da terapêutica e tem de ser contrabalançada com os seus potenciais riscos, principalmente ganho de peso e hipoglicemia.<sup>(5)</sup>

Apesar de avanços no tratamento, em comparação com a população em geral, indivíduos com DM continuam a ter maior risco de morbilidade e mortalidade.<sup>(5,6)</sup> A DCV é a complicação que apresenta maior impacto.<sup>(5,6)</sup> Além disso, a DM constitui uma das principais causas de cegueira, insuficiência renal (IR) e amputação dos membros inferiores.<sup>(1)</sup>

Muitos fármacos anti-hiperglicémicos estão disponíveis para o tratamento da DM2, mas questões como a sua segurança CV têm sido exigidas na tentativa de reduzir as complicações desta doença crónica e progressiva.<sup>(7,8)</sup>

## **Objetivos**

Os objetivos desta dissertação são elaborar uma revisão bibliográfica sobre os efeitos dos novos fármacos hipoglicemiantes (inibidores da dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), agonistas dos recetores do *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) e inibidores do *sodium-glucose cotransporter-2* (SGLT-2)) e de fármacos em fase experimental, não apenas a nível glicémico, mas também a nível CV e renal.

## Metodologia

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica através das bases de dados *PubMed*, *Clinical Key* e *Science Direct*, sem restrição no idioma, por artigos publicados nos últimos 5 anos (2014-2018). Artigos originais foram preferidos, mas meta-análises, *reports* de instituições como *International Diabetes Federation*, *World Health Organization*, *American Diabetes Association* (ADA) e *American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology* (AACE/ACE) e 2 revisões também foram englobados para fornecer uma visão geral sobre as terapêuticas emergentes e para demonstrar as diretrizes atuais no que concerne ao cuidado do doente com DM2. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave de forma isolada e combinada: *type 2 diabetes mellitus, complications, treatment, cardiovascular outcomes, renal outcomes, heart failure, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, saxagliptin, sitagliptin, alogliptin, linagliptin, vildagliptin, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, liraglutide, semaglutide, exenatide, lixisenatide, dulaglutide, albiglutide, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin, free fatty acid receptor 1, glycogen synthase kinase 3 inhibitors, glucokinase activators, amylin analog*.

Os artigos foram escolhidos com base na leitura do resumo, sendo excluídos se anteriores a 2014 e se não fossem de encontro ao objetivo da revisão. Além disso, só foram incluídos estudos que envolviam indivíduos com DM2. Adicionalmente, alguns artigos citados nos artigos selecionados pela pesquisa online foram incluídos.

## Considerações gerais sobre o tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2

O controlo dos fatores de risco CV como a PA e os parâmetros lipídicos, juntamente com o controlo glicémico, são fundamentais para a prevenção da DCV, mas também contribuem para prevenir as complicações microvasculares.<sup>(1,4)</sup>

A HbA1c constitui um preditor independente e gradual de eventos macrovasculares.<sup>(7)</sup> Uma HbA1c basal  $\geq 7\%$  foi associada a aumento do risco de morte CV, enfarte agudo do miocárdio (EAM) ou acidente vascular cerebral (AVC).<sup>(7)</sup> Existem vários estudos comparando o tratamento glicémico intensivo com o tratamento *standart*, em relação aos eventos CV *major* e taxas de mortalidade. No *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) e *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), o grupo com tratamento glicémico intensivo apresentou menor taxa de eventos CV, porém não estatisticamente significativa. No *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE), não ocorreu a redução nem dos eventos CV nem da mortalidade.<sup>(5,9)</sup> Numa meta-análise com estes quatro estudos, o tratamento glicémico intensivo foi associado a uma redução significativa (9%) nos eventos CV *major*, mas sem efeito na mortalidade ou no risco de insuficiência cardíaca (IC). A análise dos subgrupos associou melhores resultados CV após tratamento glicémico intensivo a indivíduos com idade inferior a 65 anos, duração de diabetes menor que 5 anos, níveis basais de HbA1c  $< 8,5\%$  e ausência de história de complicações vasculares.<sup>(10)</sup>

O aumento da mortalidade encontrada no grupo com tratamento glicémico intensivo no ACCORD e em subanálises do VADT e ADVANCE apresentou uma forte relação entre episódios hipoglicémicos graves e morte subsequente. Juntamente com estes estudos, uma análise do estudo Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care (EXAMINE), suportou a hipótese de que a hipoglicemia grave pode aumentar o risco de eventos CV *major*.<sup>(8,9,11)</sup> De facto, se estes episódios forem frequentes são uma indicação absoluta para modificação da terapêutica, incluindo a meta glicémica.<sup>(5,8,9)</sup>

Após uma extensão de 10 anos de follow-up, o UKPDS demonstrou uma diminuição da mortalidade por qualquer causa, ao contrário do VADT, que não revelou qualquer efeito na mortalidade.<sup>(5,9,11)</sup> No entanto, ambos alcançaram a significância estatística em relação à diminuição dos eventos CV, sugerindo que o benefício do tratamento intensivo aumenta com o tempo.<sup>(5,9,11,12)</sup> Estes estudos, juntamente com uma extensão do follow-up do Steno-2, demonstraram que os indivíduos tratados intensivamente numa fase inicial da DM têm um risco menor de complicações micro e macrovasculares. Este efeito persiste após o ensaio clínico, mesmo depois de um controlo menos rígido e dos níveis de HbA1c do grupo

controlo melhorarem.<sup>(3)</sup> Os resultados da fase 1 do estudo observacional *Fremantle Diabetes* evidenciaram que o controlo glicémico rigoroso confere uma vantagem em relação à sobrevida a longo prazo, mas também corroborou que em doentes idosos com doença mais avançada pode aumentar a mortalidade.<sup>(13)</sup> Além disso, um estudo através do *Michigan Model*, um modelo de simulação validado, e dos dados do estudo ADDITION-Europe, demonstrou que o rastreio e o diagnóstico precoce de indivíduos com DM2 com início imediato do tratamento glicémico e dos fatores de risco CV conferem benefícios substanciais e até superiores quando comparados com os benefícios do tratamento glicémico intensivo.<sup>(12)</sup> De facto, há evidências de mecanismos epigenéticos e moleculares subjacentes aos efeitos vasculares do controlo glicémico subótimo, que podem ser melhorados de forma duradoura pelo controlo intensivo da glicemia, instituído no diagnóstico ou logo após. Porém, este conceito de memória metabólica também pode significar que as alterações vasculares estabelecidas não podem ser revertidas com o melhor controlo glicémico numa fase avançada da DM.<sup>(13)</sup>

Na ausência de diminuição significativa da mortalidade com o tratamento glicémico intensivo, a meta de HbA1c não pode constituir o único objetivo da terapêutica e tem de ser contrabalançada com os seus potenciais riscos (perfil de segurança a longo prazo, efeitos adversos como ganho de peso e hipoglicemia).<sup>(5)</sup> A meta para a HbA1c deve considerar o indivíduo como um todo, com o seu perfil de riscos e complicações.<sup>(11)</sup> É preciso ter em conta diversos fatores do doente como idade, esperança de vida, duração da diabetes, comorbilidades, efeitos adversos da terapêutica (por exemplo, hipoglicemia), assim como a sua motivação e adesão ao tratamento.<sup>(11)</sup> Além disso, este objetivo não deve ser aplicado de forma rígida, servindo mais como uma orientação.<sup>(9)</sup> Uma HbA1c <6,5% é recomendada pela AACE/ACE, enquanto a ADA recomenda uma HbA1c <7%, para a maioria dos adultos, excluindo as mulheres grávidas, isto se for alcançada de maneira segura e acessível. A ADA reserva a meta de HbA1c <6,5% para um grupo selecionado de indivíduos (curta duração da DM, tratamento apenas com metformina e alterações no estilo de vida, expectativa de vida longa, sem DCV significativa), se não acarretar complicações associadas à terapêutica.<sup>(9,11)</sup> Particularmente, é uma prioridade minimizar o risco de hipoglicemia e ganho de peso.<sup>(11)</sup> Uma HbA1c menos rigorosa (<8%) pode ser apropriada para indivíduos mais velhos, com expectativa de vida curta, duração mais longa da DM, história de episódios hipoglicémicos graves, complicações micro e macrovasculares avançadas, comorbilidades extensas, ou dificuldade em atingir valores mais baixos apesar de tratamento apropriado, isto desde que não haja sintomas relacionados com a hiperglicemia.<sup>(9,11)</sup>

Na DM2, geralmente o fármaco de 1ª linha é a metformina<sup>(14)</sup>, estando disponíveis outros como sulfonilureias, glitazonas, meglitinidas, inibidores das  $\alpha$ -glucosidases

intestinais e insulina, tendo recentemente surgido novos fármacos como os inibidores da DDP-4, os agonistas dos recetores do GLP-1 e os inibidores do SGLT-2. A decisão de escolher um antidiabético sobre outro deve ter em conta não só as características do doente, mas também as características do fármaco, nomeadamente eficácia anti-hiperglicémica, mecanismo de ação, risco de hipoglicemia, ganho de peso e outros efeitos adversos, tolerabilidade, facilidade de uso, probabilidade de adesão, custo e segurança/benefício do fármaco em relação à DCV, doença renal e hepática.<sup>(7,11)</sup>

### **Inibidores da DPP-4**

Os inibidores da DPP-4 são antidiabéticos orais, considerados de segunda linha no tratamento do doente com DM2 quando o controlo glicémico não é alcançado com a metformina, a metformina está contraindicada ou é mal tolerada.<sup>(15)</sup> A DPP-4 é uma enzima endopeptidase encontrada em vários tecidos (intestino, linfócitos, fígado, pulmões, rim e células endoteliais), podendo ser detetada tanto em circulação como no endotélio.<sup>(16,17)</sup> É responsável pela degradação do GLP-1 e de outras incretinas.<sup>(11,18)</sup> As incretinas são hormonas libertadas pelo intestino em resposta à ingestão de alimentos e estimulam a libertação de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas.<sup>(16)</sup> A inibição das DPP-4 aumenta o tempo de semivida das incretinas e, por isso, resulta no prolongamento da síntese e secreção de insulina dependente de glicose e da supressão da secreção do glucagon.<sup>(11)</sup> Causa um efeito moderado na redução da HbA1c, um risco hipoglicémico baixo e não possui qualquer efeito no peso.<sup>(11,19)</sup> Alogliptina, sitagliptina, saxagliptina e vildagliptina têm excreção renal, ao contrário da linagliptina que é excretada principalmente por via extra-renal (bílis e intestino), daí que não seja necessário ajustar a dose deste fármaco em indivíduos com disfunção renal.<sup>(20)</sup>

Vários estudos foram realizados no sentido de estabelecer a segurança CV dos inibidores da DPP-4: *Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care* (EXAMINE), *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin* (TECOS), *Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus - Thrombolysis in Myocardial Infarction 53* (SAVOR-TIMI 53). Em termos renais, a inibição da DPP-4 promove natriurese tubular distal, o que por sua vez nem afeta o feedback tubuloglomerular nem prejudica a função hemodinâmica renal.<sup>(21)</sup>

Em doentes com DM2 e síndrome coronário agudo (SCA) recente, a alogliptina não alterou o risco de eventos CV *major* nem o risco de hospitalização por IC.<sup>(8,22,23)</sup> Além disso, a taxa de morte por qualquer causa, morte CV e morte por causas não-CV foi idêntica entre a alogliptina e o placebo em indivíduos com ou sem evento CV *major* prévio. É de realçar que, nos indivíduos com admissão hospitalar por IC, constatou-se um risco de morte

subsequente quatro vezes maior do que naqueles sem evento CV *major* prévio.<sup>(22)</sup> Um estudo que pretendia relacionar a alteração dos níveis de troponina de alta sensibilidade (hsTnI) com os eventos CV, não demonstrou nem aumento nem redução do risco de isquemia miocárdica ou de IC com a alogliptina, o que reforçou a sua segurança CV, mesmo em doentes identificados pela hsTnI como de alto risco.<sup>(24)</sup> No entanto, num estudo com avaliação através de ressonância magnética, a alogliptina foi associada a uma melhoria da reserva do fluxo coronário e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em doentes com DM2 e doença arterial coronária (DAC).<sup>(25)</sup> Porém, devido à curta duração destes estudos, não é possível afirmar benefícios ou riscos a longo prazo.<sup>(25)</sup>

O tratamento com sitagliptina também tem sido considerado seguro num diverso grupo de indivíduos com DM2 e alto risco CV, não aumentando as taxas de complicações CV (incluindo hospitalização por IC), nem de mortalidade.<sup>(26)</sup> Apesar dos eventos CV serem mais frequentes em indivíduos com redução da taxa de filtração glomerular (TFG), a adição de sitagliptina ao tratamento não alterou esta relação e, por isso, pode ser usada com segurança em indivíduos com diminuição da função renal. A dose do fármaco deve ser ajustada para TFG abaixo de 50mL/min/1.73m<sup>2</sup>.<sup>(27)</sup> De facto, a taxa de eventos CV *major* aumentou substancialmente com TFG<60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> e com razão albumina/creatinina urinária>30mg/g, sendo que estes parâmetros estão independentemente associados a aumento da morbimortalidade.<sup>(27)</sup> O tratamento com sitagliptina não mostrou nenhum efeito clínico significativo nos eventos CV ou na progressão da doença renal crónica (DRC) em indivíduos com diferentes estadios basais de DRC.<sup>(27)</sup>

A saxagliptina também tem um efeito neutro nos eventos CV *major*, independentemente da HbA1c basal.<sup>(7)</sup> Porém, em doentes com DCV estabelecida ou múltiplos fatores de risco, quando comparada com o placebo, aumenta o risco de hospitalização por IC<sup>(7)</sup>, em particular durante os primeiros 12 meses de tratamento e nos indivíduos já com alto risco de IC (história prévia de IC, disfunção renal ou níveis elevados do fragmento N-terminal do pró peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP)).<sup>(28)</sup> Este resultado foi inesperado, desconhecendo-se o seu mecanismo.<sup>(28)</sup> A albuminúria foi reduzida com o tratamento com saxagliptina, independentemente da TFG, numa população heterogénica, constituída por indivíduos com normo, micro e macroalbuminúria.<sup>(29)</sup> No entanto, não apresenta outros benefícios renais, talvez pela curta duração dos estudos, pois a redução da albuminúria está fortemente associada a redução da progressão para doença renal terminal.<sup>(29)</sup> Estes efeitos glicémicos, CV e renais da saxagliptina foram consistentes entre indivíduos com IR moderada a grave e indivíduos com função renal normal ou IR ligeira.<sup>(30)</sup> Este fármaco também demonstrou atenuar a progressão da DM, evidenciado pela menor necessidade de intensificação do tratamento, através da redução do risco de instabilidade

glicêmica e preservação parcial da função das células  $\beta$ .<sup>(31)</sup> A melhor sinalização das incretinas na célula  $\beta$ , o que protege contra o stress oxidativo, além da normalização mais efetiva da glicemia, que diminui a glucotoxicidade, podem explicar este evento.<sup>(31)</sup>

A linagliptina é eficaz a melhorar o controlo glicémico num grande espectro de doentes, incluindo indivíduos mais velhos e com DRC.<sup>(20)</sup> Numa análise de vários ensaios clínicos projetados para avaliar a eficácia glicêmica e a tolerabilidade a curto prazo, não foi associada a aumento do risco CV.<sup>(19,20)</sup> Estudos com o objetivo específico de avaliar a segurança cardiovascular da linagliptina ainda estão a decorrer.<sup>(15,19)</sup> Além disso, foi observada uma redução significativa de eventos cerebrovasculares com este fármaco, possivelmente devido a melhoria na função endotelial.<sup>(20)</sup> Também não foi associada a aumento do risco renal, sendo detetada uma redução significativa de eventos clinicamente relevantes de doença renal, revelando um potencial benefício no início e progressão da doença renal em indivíduos com DM2, mesmo naqueles em estadios avançados de DRC.<sup>(32)</sup> Vários estudos sugerem que estes efeitos renoprotetivos são independentes do efeito na glicemia, através da diminuição da albuminúria, stress oxidativo e inflamação<sup>(32)</sup>, podendo a interação com as DPP-4 renais resultar numa regulação negativa das vias pró-fibróticas e, consequentemente, alívio significativo da fibrose tubulo-intersticial.<sup>(17)</sup>

A vildagliptina, num estudo coorte não intervencional com mais de 28000 indivíduos, não acarretou aumento do risco CV, incluindo o risco de hospitalização por IC, comparando com outros antidiabéticos não-insulínicos.<sup>(33)</sup> Em doentes com IC e redução da FEVE, a vildagliptina originou ligeiro aumento da FEVE e maior redução do peptídeo natriurético tipo B, porém nenhum foi significativo. Além disso, os volumes ventriculares aumentaram, aparentemente sem significado.<sup>(34)</sup>

Relativamente a outros efeitos adversos do tratamento com inibidores DPP-4, não se observou diferenças significativas na ocorrência de pancreatite ou cancro pancreático em comparação com o placebo.<sup>(26,30)</sup> Os efeitos adversos mais comuns encontrados com a linagliptina foram: nasofaringite e hiperuricemia.<sup>(17)</sup>

Além disso, a combinação do bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) com inibidores DPP-4 não acarretou aumento do risco renal ou hemodinâmico (hipercalemia ou hipotensão).<sup>(32)</sup>

### **Agonistas do recetor do GLP-1**

Agonistas do recetor do GLP-1 são uma classe de fármacos anti-hiperglicémicos que estimulam o recetor da incretina endógena GLP-1, mimetizando as ações desta hormona.<sup>(35)</sup> O GLP-1 é secretado pelas células L intestinais em resposta à presença de nutrientes no intestino.<sup>(36,37)</sup> Como o GLP-1 endógeno tem uma semivida muito curta,



análogos que resistem à degradação pelas DPP-4 e que são administrados uma vez (liraglutido, lixisenatido) ou duas vezes (exenatido) por dia ou semanalmente (exenatido, dulaglutido, semaglutido e albiglutido) têm sido desenvolvidos.<sup>(38)</sup> Esta classe de fármacos diminui a glicemia através da estimulação da secreção de insulina em resposta a hiperglicemia e da inibição da secreção de glucagon, sem aumentar o risco hipoglicêmico.<sup>(35,39,40)</sup> Como os recetores do GLP-1 estão presentes em múltiplos tecidos, o tratamento com agonistas deste recetor resulta numa variedade de efeitos, incluindo atraso no esvaziamento gástrico, efeito anorexante (pela atuação no hipotálamo) e perda de peso. Além disso, também melhora outros fatores de risco CV como PA e parâmetros lipídicos.<sup>(36,41,42)</sup> A redução da PA parece advir, pelo menos em parte, de um efeito natriurético direto e de melhoria na função endotelial, com consequente vasodilatação.<sup>(36)</sup> Além dos efeitos supramencionados, evidências que os recetores do GLP-1 estão expressos no coração e que o GLP-1 tem efeitos anti-ateroscleróticos e anti-inflamatórios em estudos animais, sugerem um potencial benefício CV.<sup>(38)</sup>

Um estudo sugeriu que os agonistas do recetor do GLP-1 de curta ação, mas não os de longa ação, podem ser benéficos em doentes com hipotensão pós-prandial (HPP), ao reduzir a queda pós prandial da pressão arterial diastólica (PAD).<sup>(41)</sup> A queda na PAD prejudica a perfusão coronária, podendo estar associada, nos casos mais graves a EAM e AVC e, particularmente em doentes mais velhos, tem sido associada a aumento da mortalidade.<sup>(41)</sup>

No ensaio *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results* (LEADER), a adição de liraglutido ao tratamento de doentes com alto risco CV originou uma redução de 13% no risco de ocorrência eventos CV e de 15% na mortalidade por qualquer causa, em comparação com o grupo placebo, assim como menor risco de complicações microvasculares. A adição de medicação hipoglicemiante, hipolipimiente ou diurética ocorreu com menos frequência nestes doentes. Apesar de não significativo, a hospitalização por IC também foi menor.<sup>(43)</sup> Os benefícios CV foram observados após um ano de tratamento, sugerindo que há uma modificação da progressão da aterosclerose vascular em vez de alterações hemodinâmicas e metabólicas agudas.<sup>(36)</sup> Quanto aos fatores de risco CV, ocorreram diferenças significativas entre o grupo tratado com liraglutido e o grupo placebo. O liraglutido foi associado a uma maior perda de peso (2,3kg), pressão arterial sistólica (PAS) 1,2 mmHg mais baixa, PAD 0,6 mmHg mais alta e frequência cardíaca (FC) 3 batimentos/min mais alta.<sup>(43)</sup> Em relação aos eventos renais, ocorreu uma diminuição significativa no grupo tratado com liraglutido, principalmente pela menor incidência de macroalbuminúria. Consiste num efeito importante, pois a macroalbuminúria persistente é tipicamente associada a subseqüentes reduções progressivas da TFG, sendo também um fator de risco CV.<sup>(44)</sup> É possível que o mecanismo

envolvido seja através de efeitos anti-inflamatórios, porque, mesmo após ajuste para HbA1c, peso e PA, no grupo tratado com liraglutido observou-se um risco significativamente menor.<sup>(44)</sup> Outro efeito observado com o liraglutido, em combinação com a metformina durante 6 meses, foi uma redução de quase 40% do tecido adiposo epicárdico. Este tecido é altamente inflamatório e considerado um fator de risco CV emergente, correlacionando-se significativamente com o desenvolvimento de aterosclerose e com a gravidade da DAC.<sup>(45)</sup> Num outro estudo com a duração de 6 meses, em comparação com a metformina, o tratamento com liraglutido em doentes recentemente diagnosticados e sem tratamento prévio foi associado a uma melhoria superior da função endotelial, rigidez arterial, tensão miocárdica, níveis NT-proBNP e stress oxidativo. A redução da pós-carga com este fármaco devido à redução da PAS e da rigidez arterial pode ter contribuído para o aumento da perfusão miocárdica, diminuição da demanda miocárdica e consequentemente melhoria da função ventricular esquerda.<sup>(36)</sup>

O lixisenatido é um agonista do recetor do GLP-1 de curta-ação. No estudo *Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome* (ELIXA), a adição de lixisenatido ao tratamento convencional de doentes com DM2 após SCA resultou em taxas de eventos CV *major* idênticas ao placebo, confirmando a sua segurança CV.<sup>(35)</sup> Em 25 meses de observação, não ocorreram diferenças significativas na morte por causas CV, AVC não fatal, EAM não fatal ou angina instável.<sup>(42)</sup> Também resultou num efeito neutro na incidência de hospitalização por IC, em indivíduos com ou sem história prévia de IC.<sup>(35)</sup> Este fármaco é efetivo a reduzir a HbA1c, tendo um efeito mais pronunciado na redução da glicemia pós-prandial, em parte devido ao atraso no esvaziamento gástrico.<sup>(46)</sup> Esta diminuição da glicemia pós-prandial é particularmente importante, porque este parâmetro é reconhecido como melhor preditor de DCV e mortalidade por qualquer causa do que a glicemia em jejum.<sup>(46)</sup> O lixisenatido demonstrou eficácia clínica com tolerabilidade favorável, tanto em monoterapia como em combinação, em diabéticos com mais de 70 anos com controlo glicémico inadequado, sendo uma opção valiosa nestes indivíduos.<sup>(46)</sup>

Em doentes com DM2 e com ou sem DCV prévia (*Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering* - EXSCEL), a introdução de exenatido de libertação prolongada (administração uma vez por semana) ao tratamento padrão teve um efeito neutro a nível CV.<sup>(47)</sup> No entanto, a direção e a magnitude dos eventos CV não foi inconsistente com os observados no LEADER, visto que a incidência de eventos CV *major* foi inferior com o exenatido, porém sem significância estatística.<sup>(47)</sup> Uma das possíveis explicações para a diferença entre os grupos não ser estatisticamente significativa pode ser o uso desproporcional no grupo placebo de fármacos que diminuem o risco CV, incluindo inibidores SGLT-2.<sup>(47)</sup> Quanto ao efeito deste fármaco na glicemia, ocorreram reduções significativas na HbA1c e na glicemia em jejum, independentemente do peso

perdido.<sup>(48)</sup> No entanto, verificou-se maior impacto nos indivíduos que perderam mais peso.<sup>(48)</sup> A melhoria dos restantes fatores de risco CV (exceto da PAD) e das enzimas hepáticas também ocorreu na maioria dos indivíduos tratados com exenatido.<sup>(48)</sup> É de salientar que este fármaco atenua a queda da PAD pós-prandial e, consequentemente, melhora a perfusão miocárdica o que aumenta a taxa de viabilidade subendocárdica.<sup>(41)</sup> Este efeito é conseguido provavelmente pela prevenção da diminuição da resistência vascular e do débito cardíaco.<sup>(41)</sup> Além disso, a administração de exenatido melhorou a função cardíaca diastólica e reduziu a rigidez arterial, apesar de se mostrar neutra na capacidade de exercício.<sup>(49)</sup>

Resultados semelhantes ao liraglutido foram observados com o semaglutido, um análogo do GLP-1 com semivida prolongada (administração subcutânea uma vez por semana).<sup>(50)</sup> O tratamento com semaglutido originou melhorias significativas e sustentadas na HbA1c e no peso corporal em comparação com o placebo e outros fármacos em todo o programa de ensaios clínicos *Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes* (SUSTAIN).<sup>(51–54)</sup> No SUSTAIN 6, o tratamento com semaglutido resultou num risco 26% menor de primeira ocorrência de um evento CV *major* (morte por causas CV, EAM não fatal e AVC não fatal).<sup>(55)</sup> A redução dos eventos CV *major* apesar de aumento da FC parece ser um efeito de classe dos agonistas dos recetores do GLP-1.<sup>(55)</sup> O tratamento com semaglutido foi associado a reduções sustentadas e significativas na HbA1c, sem aumento do risco de hipoglicemia, perda de peso clinicamente importante e redução da PAS, podendo todos estes fatores terem contribuído para a diminuição do risco CV.<sup>(55)</sup> Estes indivíduos também tiveram um menor risco de agravamento da nefropatia, porém ocorreu um aumento significativo de 76% no risco de complicações de retinopatia diabética (hemorragia vítrea, cegueira ou necessidade de tratamento com agente intravítreo ou fotocoagulação).<sup>(50,55)</sup> Numa análise posterior deste resultado, verificou-se que os dados eram consistentes com um fenómeno de agravamento precoce da retinopatia diabética pré-existente, secundariamente a uma melhoria rápida do controlo glicémico.<sup>(50)</sup> Atualmente, o semaglutido já está disponível na formulação oral e demonstrou ter efeitos superiores ao placebo e equivalentes à formulação subcutânea.<sup>(40)</sup> Neste mesmo estudo, mais de 71% dos indivíduos atingiram uma perda de peso clinicamente relevante com o semaglutido oral.<sup>(40)</sup>

O dulaglutido é formado por duas cadeias idênticas ligadas por dissulfeto, cada uma das quais contém uma sequência de análogo do GLP-1 humano modificado, ligado de forma covalente, por um pequeno elo peptídico, a um fragmento da cadeia pesada de imunoglobulina G4 humana modificada.<sup>(38)</sup> A sua semivida de 5 dias permite uma administração subcutânea semanal.<sup>(56)</sup> Este fármaco reduz significativamente a HbA1c independentemente da idade, género, etnicidade, duração da diabetes, índice de massa

corporal, peso ou HbA1c basal, com maior efeito observado em indivíduos com HbA1c basal elevada.<sup>(57)</sup> Esta melhoria do controlo glicémico também ocorreu de forma independente da função basal das células  $\beta$ , sugerindo que o dulaglutido pode ser uma opção terapêutica em indivíduos em diferentes estadios de gravidade.<sup>(57)</sup> Quando combinado com uma sulfonilureia, este fármaco apresentou um perfil de risco/benefício favorável, incluindo redução significativa da HbA1c sem aumento do peso ou hipoglicemia grave.<sup>(56)</sup> O liraglutido e o exenatido também foram avaliados em combinação com sulfonilureia, sendo o dulaglutido o fármaco que apresentou maior redução da HbA1c.<sup>(56)</sup> Uma meta-análise de vários ensaios clínicos randomizados com mais de 6000 indivíduos mostrou um efeito neutro na primeira ocorrência de EAM não fatal, AVC não fatal, hospitalização por angina instável ou morte por causas CV, após um ano de tratamento com dulaglutido.<sup>(38)</sup>

O albiglutido é produzido através da fusão genética de duas moléculas modificadas de GLP-1 humano recombinante ligados em tandem ao terminal amino da albumina humana recombinante.<sup>(58)</sup> Também apresenta uma semivida de cerca de 5 dias e é administrado semanalmente.<sup>(58)</sup> Nos oito estudos de fase 3 do programa HARMONY, o albiglutido demonstrou eficácia, tolerabilidade e segurança num largo espectro de indivíduos com DM2.<sup>(58)</sup> O tratamento com este fármaco resultou em reduções sustentadas e clinicamente relevantes da HbA1c e da glicemia em jejum.<sup>(58)</sup> A maioria dos indivíduos não necessitou de adicionar outros fármacos anti-hiperglicémicos.<sup>(58)</sup> A perda de peso não foi tão significativa como com os restantes análogos do GLP-1, no entanto, ocorreram menos efeitos adversos gastrointestinais.<sup>(58)</sup> Estas diferenças podem ser, em parte, explicadas pelo maior tamanho da molécula que não atravessa a barreira hematoencefálica e, por isso, não interage com o controlo da saciedade ou com áreas que estimulam as náuseas e os vômitos.<sup>(58)</sup> Em relação à sua segurança CV, não foi detetado nenhum risco adicional para eventos adversos CV *major* ao comparar o albiglutido com placebo ou com outros fármacos.<sup>(59)</sup> Também não foi identificado nenhum aumento de outros eventos, incluindo hospitalização por IC e morte por causas não CV.<sup>(59)</sup>

Os efeitos adversos mais comuns associados aos agonistas do recetor do GLP-1 consistem em sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia, flatulência), na sua maioria leves a moderados, que ocorrem principalmente no início do tratamento e de forma transitória.<sup>(38,40,45,46,55,56)</sup> É recomendada precaução no uso destes fármacos em indivíduos com história de pancreatite, cancro pancreático e carcinoma medular da tiroide.<sup>(43)</sup> No entanto, apesar de se observar aumento das enzimas pancreáticas, não se detetou aumento nas taxas de pancreatite nem destas neoplasias.<sup>(47,55,56)</sup>

## Inibidores do SGLT-2

Os inibidores do SGLT-2 são a classe mais recente de anti-hiperglicémicos orais aprovados para o tratamento da DM2. O efeito glicémico é conseguido pela inibição da reabsorção renal de glicose.<sup>(60)</sup> Diariamente, são filtrados 180g de glicose e, em estado de normoglicemia, é praticamente toda reabsorvida na porção inicial e na porção terminal do túbulo proximal pelo SGLT-2 (responsável por cerca de 90%) e SGLT-1, respetivamente.<sup>(61)</sup> Em estado de hiperglicemia, quando os transportadores atingem a máxima capacidade de reabsorção, existe glicosúria.<sup>(61)</sup> Através do bloqueio competitivo dos recetores do SGLT-2 no túbulo contornado proximal, os inibidores do SGLT-2 previnem a reabsorção de glicose e sódio resultando em glicosúria e natriurese.<sup>(60)</sup> Consequentemente há perda calórica (240 a 400 kcal/dia)<sup>(62)</sup> e diurese osmótica que originam perda de peso (2-3 kg)<sup>(62)</sup> e redução na PA (7–10 mmHg).<sup>(60,63)</sup> Por este mecanismo ser independente dos níveis de insulina, função pancreática e grau de resistência à insulina, espera-se que estes fármacos mantenham a eficácia ao longo da progressão da doença, característica única entre os antidiabéticos orais.<sup>(60)</sup> Além disso, apresentam um risco hipoglicémico baixo, pois não estimulam a secreção de insulina nem interferem com a resposta fisiológica à hipoglicemia.<sup>(60)</sup>

Tratamento com empagliflozina (10 ou 25 mg, 1 vez por dia), em monoterapia ou em combinação com outros antidiabéticos, melhorou o controlo glicémico e levou a reduções na PA e peso corporal em doentes com DM2, incluindo naqueles com DRC em estadio 2 ou 3a.<sup>(64,65)</sup> Esta redução significativa da PA, sem aumento da FC, ocorreu independentemente do número e do tipo de medicação anti-hipertensiva de base.<sup>(64,66)</sup> Adicionalmente, este fármaco teve efeitos favoráveis nos marcadores de rigidez arterial e resistência vascular, assim como nos marcadores de sobrecarga cardíaca.<sup>(66)</sup> No ensaio *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients* (EMPA-REG OUTCOME), indivíduos com DM2 e alto risco CV tratados com empagliflozina, adicionalmente ao tratamento padrão, tiveram um risco significativamente menor de eventos CV *major* (morte por causas CV, EAM não fatal, AVC não fatal), em comparação com o grupo placebo.<sup>(65)</sup> Este resultado foi derivado principalmente por uma redução de 38% na morte por causas CV.<sup>(65)</sup> Além disso, também ocorreu uma redução de 32% no risco de morte por qualquer causa e de 35% no risco de hospitalização por IC.<sup>(65)</sup> É importante salientar que este resultado foi observado na mesma proporção em doentes com ou sem IC no início do estudo.<sup>(67)</sup> Estes efeitos foram notados precocemente no estudo, sugerindo que o mecanismo por detrás do benefício CV não esteja relacionado com a aterosclerose, mas sim, pelo menos em parte, com alterações agudas.<sup>(65,67)</sup> Potenciais contribuidores incluem diurese osmótica e natriurese com redução do volume

intravascular e modulação do eixo cardiorrenal, redução da rigidez arterial e PA, sem aumentar a atividade do sistema nervoso simpático, redução do peso e reduções na hiperglicemia com redução concomitante dos níveis de insulina e redução do ácido úrico.<sup>(65,67)</sup> Em relação aos eventos microvasculares, a empagliflozina reduziu-os significativamente, em comparação com o placebo, principalmente devido a um menor risco de progressão da doença renal.<sup>(68)</sup> Também foi associada a um risco significativamente menor de progressão da macroalbuminúria ou de eventos renais clinicamente importantes, como duplicação do nível sérico de creatinina e iniciação de terapêutica de substituição renal.<sup>(68)</sup> Estes efeitos foram obtidos em doentes já com o controlo da PA através do bloqueio do SRAA, o que assegura a segurança da sua combinação.<sup>(68)</sup> A redução da reabsorção tubular proximal de sódio com a empagliflozina aumenta a entrega distal de sódio à mácula densa, o que ativa o feedback tubuloglomerular, levando a vasomodulação e diminuição da hiperfiltração glomerular.<sup>(68)</sup> A restauração da pressão glomerular normal resulta em melhoria da função renal a longo prazo.<sup>(68)</sup> Outros efeitos como na rigidez arterial, resistência vascular, níveis séricos de ácido úrico e nos sistemas neurohumoral renal e sistémico podem também contribuir para a diminuição da progressão da doença renal.<sup>(68)</sup> Surgiram algumas preocupações relativamente à segurança renal da empagliflozina, no entanto, apesar de um declínio inicial da TFG, as alterações hemodinâmicas glomerulares são reversíveis mesmo após tratamento do longo prazo.<sup>(65,68)</sup> Além disso, o perfil de eventos adversos em indivíduos com redução da função renal foi equivalente aos relatados com os restantes indivíduos.<sup>(68)</sup>

Canagliflozina, em monoterapia ou em combinação com outros anti-hiperglicémicos, melhora o controlo glicémico e reduz o peso corporal e a PA e é geralmente bem tolerada, mesmo com tratamento prolongado em indivíduos mais velhos.<sup>(14,69,70)</sup> As reduções na HbA1c e na PAS foram superiores em indivíduos com reduções maiores do peso corporal.<sup>(69)</sup> No entanto, este efeito ocorreu por mecanismos tanto dependentes como independentes da perda de peso.<sup>(69)</sup> Este fármaco está aprovado para o tratamento de doentes com DM2 e TFG estimada igual ou superior a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Contudo, num estudo envolvendo indivíduos no estadio 3 de DRC, a canagliflozina foi bem tolerada e proporcionou melhorias clinicamente relevantes na HbA1c, peso e PA, mas de forma mais ligeira em comparação com o efeito obtido nos indivíduos com função renal normal ou ligeiramente diminuída.<sup>(71)</sup> Em doentes com DM2 e DCV estabelecida ou com alto risco CV (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study - CANVAS), o tratamento com canagliflozina resultou num risco significativamente menor de eventos CV *major*, em comparação com o grupo placebo.<sup>(14)</sup> Estes indivíduos também apresentaram um risco menor, mas não significativo, de hospitalização por IC, progressão da albuminúria e perda substancial de função renal.<sup>(14)</sup> No entanto, foi detetado um risco

superior de amputação com a canagliflozina, principalmente amputação *menor*, sendo o risco absoluto maior para indivíduos com história de amputação e doença arterial periférica.<sup>(14)</sup> O mecanismo responsável por este efeito é desconhecido e, por isso, é necessário ter cuidado em doentes com risco de amputação.<sup>(14)</sup>

Além de melhorar o controlo glicémico, a dapagliflozina também apresenta efeitos benéficos no peso, PA e outros fatores de risco CV.<sup>(72-74)</sup> A adição deste fármaco à metformina melhorou a função endotelial em doentes com DM2 não controlada, podendo ser uma opção para a prevenção de DCV em doentes com DM2 em estadio inicial e hiperglicemia moderada.<sup>(75)</sup> Em monoterapia ou combinada com outros anti-hiperglicémicos, foi segura e bem tolerada, mas a sua eficácia glicémica diminui com TFG mais baixas.<sup>(76)</sup> No entanto, a redução no peso, PA e albuminúria foi mantida independentemente da função renal.<sup>(76)</sup> A redução da albuminúria observada em doentes com DM2 e hipertensão sob terapêutica de bloqueio do SRAA, foi maior com a dapagliflozina do que com o placebo.<sup>(72)</sup> Parece ser um efeito direto deste fármaco, sendo independente das alterações na HbA1c, PA, peso ou TFG.<sup>(72,76)</sup> Num estudo observacional envolvendo mais de 40000 doentes, o tratamento com dapagliflozina, em comparação com o uso de inibidores DPP-4, foi associado a um risco 21% menor de eventos CV *major* (morte por causas CV, EAM e AVC) e a um risco 38% menor de hospitalização por IC.<sup>(77)</sup> Além disso, foi observado um risco 41% menor de morte por qualquer causa. Como neste estudo apenas 23% dos indivíduos tinham DCV, podemos considerar que este efeito abrange indivíduos com baixo risco CV.<sup>(77)</sup>

Num estudo observacional e multinacional, o tratamento com inibidores do SGLT-2 (empagliflozina, dapagliflozina e canagliflozina), em comparação com outros antidiabéticos, foi associado a reduções substanciais na incidência de eventos CV *major* (22%), principalmente por uma redução de 47% no risco de morte por causas CV.<sup>(78)</sup> Este efeito na morte por causas CV pode ser o reflexo da redução significativa de 39% do risco de hospitalização por IC observado, visto que a IC está associada a um aumento do risco de morte.<sup>(6,78)</sup> Adicionalmente, foi observado um risco 51% menor de morte por qualquer causa.<sup>(6)</sup> Apesar de variações entre os países nas percentagens de uso de cada inibidor do SGLT-2, não foi detetada heterogeneidade nos resultados, sugerindo que o benefício CV é um efeito de classe dos inibidores do SGLT-2.<sup>(6)</sup> Além disso, a magnitude destes resultados foi semelhante entre indivíduos com alto e baixo risco CV.<sup>(6,78)</sup>

Ertugliflozina é um inibidor do SGLT-2 altamente seletivo e, no geral, foi bem tolerado.<sup>(79)</sup> O tratamento com ertugliflozina, em doentes com DM2 inadequadamente controlados, reduziu significativamente a HbA1c e o peso corporal.<sup>(61,79-81)</sup> A redução da PA de 24h ocorreu numa extensão semelhante à observada com a hidroclorotiazida.<sup>(80)</sup> Em doentes com DM2 e DRC de estadio 3, a adição de ertugliflozina ao tratamento habitual

mostrou evidencia de atividade farmacológica no controlo glicémico e redução do peso e PA, no entanto, em comparação com o placebo não foi estatisticamente significativa.<sup>(82)</sup>

Os inibidores do SGLT-2 estão associados a aumento do risco de infeções micóticas genitais <sup>(61,65,70,73)</sup> e alguns estudos têm reportado aumento das infeções do trato urinário.<sup>(65,70,72)</sup> Embora o número de eventos relacionados com o volume seja baixo, é necessário ter cautela ao administrar estes fármacos em indivíduos com risco de depleção de volume.<sup>(73)</sup> Também foi observado um aumento de efeitos adversos relacionados com a diurese osmótica, como polidipsia, polaquiúria, e poliúria.<sup>(61,70)</sup> Todos estes eventos foram leves a moderados.<sup>(70)</sup> Com a canagliflozina, detetou-se um aumento da taxa de fraturas, mas o mecanismo que justifica esta associação não está esclarecido.<sup>(14)</sup> Relativamente aos parâmetros lipídicos, tem-se verificado pequenos aumentos quer no colesterol de lipoproteína de baixa densidade quer no colesterol de lipoproteína de alta densidade.<sup>(61,65,70)</sup> Pensa-se que este efeito ocorra apenas em jejum e seja devido à mudança de metabolismo energético de hidratos de carbono para a utilização lipídica que, em paralelo, ativa a via da cetogénese e a síntese hepática de colesterol.<sup>(83)</sup>

### **Novos alvos terapêuticos**

Apesar de várias terapêuticas disponíveis, muitos indivíduos com DM2 não atingem o controlo glicémico e, por isso, são necessários novos mecanismos que possam colmatar as falhas dos fármacos atuais.<sup>(84)</sup>

O recetor dos ácidos gordos livres (FFAR1, também conhecido como recetor acoplado à proteína G 40 - GPR40) é altamente expresso nas células  $\beta$  pancreáticas.<sup>(85)</sup> A estimulação agonista deste recetor aumenta a secreção de insulina dependente da concentração de glicose.<sup>(85)</sup> FFAR1 é um recetor acoplado a uma proteína G e tem como ligandos os ácidos gordos livres de cadeia media ou longa.<sup>(86)</sup> A sua estimulação resulta na ativação da fosfolipase C, que por sua vez aumenta o nível de trifosfato de inositol e diacilglicerol. O trifosfato de inositol, ao interagir com o seu recetor no retículo endoplasmático, amplifica as oscilações de  $\text{Ca}^{2+}$  induzidas pela glicose, enquanto o diacilglicerol ativa a proteína quinase C e D, o que culmina no aumento da secreção de insulina.<sup>(87)</sup> Os agonistas do FFAR1, por apresentarem um efeito insulínico dependente de glicose, representam um enorme potencial para melhorar o controlo glicémico, sem risco de hipoglicemia associado.<sup>(85,87)</sup> Tratamento de 12 semanas com TAK-875 ou Fasigliam, um agonista altamente seletivo do FFAR1 e modulador alostérico, resultou numa redução da HbA1c superior à dos inibidores DPP-4 e equivalente ao glimepiride, com menor risco de hipoglicemia.<sup>(85,87)</sup> No entanto, um ensaio clínico de fase III do TAK-875 foi terminado precocemente devido à associação com hepatotoxicidade.<sup>(85)</sup>



Tal como o TAK-875, outros agonistas apresentam peso molecular e lipofilia relativamente altos, o que provavelmente se associa a baixa solubilidade, forte toxicidade metabólica e alto risco de interações em ensaios clínicos.<sup>(88)</sup> Para colmatar este efeito adverso, novos agonistas FFAR1, com menor peso molecular e lipofilia, têm sido desenvolvidos.<sup>(85,88,89)</sup>

A glicogénio sintetase quinase 3- $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ), uma proteína quinase serina/treonina citoplasmática, tem sido implicada na regulação de várias funções celulares, incluindo no controlo do metabolismo do glicogénio.<sup>(90,91)</sup> O nível glicémico é largamente determinado pela taxa a que a glicose é absorvida no músculo esquelético e pelo fígado e convertida a glicogénio, e pela taxa a que a glicose é produzida no fígado. A glicogénio sintetase é uma enzima limitante no processo de síntese de glicogénio e a GSK-3 $\beta$  inibe a sua atividade. Por outro lado, a insulina suprime a atividade da GSK-3 $\beta$  e pode ativar a glicogénio sintetase, induzindo a produção de glicogénio. Além disso, a GSK-3 $\beta$  atenua a sinalização da insulina através da fosforilação e regulação negativa da expressão do substrato do recetor de insulina 1.<sup>(90)</sup> Em modelos de roedores obesos e no músculo esquelético de indivíduos obesos com DM2 foi detetado que a expressão de GSK-3 $\beta$  estava elevada em tecidos insulinoresistentes. Assim, os inibidores da GSK-3 $\beta$  podem ser potencialmente efetivos no controlo glicémico na DM2 através da melhoria da resistência à insulina.<sup>(90)</sup> O tratamento com KICG1338, um inibidor da GSK-3 $\beta$ , produziu uma diminuição da glicemia através do aumento da captação e utilização de glicose pelo músculo e pelo fígado. Também aumentou os níveis de adiponectina e suprimiu a expressão de moléculas pró-inflamatórias. Além disso, foram detetados efeitos favoráveis na histologia do pâncreas, com um rácio células  $\beta$ /células  $\alpha$  mais elevado.<sup>(90)</sup> Este efeito já tinha sido sugerido quando a ablação condicional da GSK-3 $\beta$  nas células  $\beta$  do camundongo resultou no aumento da proliferação e diminuição da apoptose destas células.<sup>(91)</sup> O valproato (anticonvulsivante e estabilizador de humor), através da inibição da GSK-3 $\beta$ , foi associado à proteção das células  $\beta$  contra a apoptose induzida por palmitato (um dos ácidos gordos saturados mais abundantes da dieta).<sup>(91)</sup> Outra molécula, TDZD-8, um inibidor específico da GSK-3 $\beta$ , também mostrou um efeito citoprotetor forte contra a citotoxicidade induzida pelo palmitato.<sup>(91)</sup> Estes resultados sugerem que os inibidores da GSK-3 $\beta$  têm um potencial clínico no tratamento de indivíduos com DM2.

O polipeptídeo amiloide das ilhotas, também conhecido como amilina, é uma hormona reguladora que é co-secretada com a insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas, em resposta à ingestão alimentar.<sup>(92,93)</sup> A amilina controla a ação da insulina e do glucagon através da modulação do esvaziamento gástrico, prevenindo picos hiperglicémicos pós-prandiais.<sup>(92)</sup> Adicionalmente, também está associada a aumento da saciedade, levando à diminuição de ingestão de alimentos e perda de peso.<sup>(92)</sup> Nos doentes com DM2, a resposta da insulina e da amilina à ingestão de alimentos está alterada.<sup>(92)</sup> Como a amilina humana

tende a associar-se entre si formando fibrilhas amiloides tóxicas, o pramlintide, um análogo solúvel da amilina, foi desenvolvido através da troca de resíduos da amilina humana por prolina.<sup>(92,93)</sup> Injeções de pramlintide às refeições, como adjuvante da insulina, reduziu significativamente a HbA1c, o peso corporal e também apresentou efeitos benéficos no perfil lipídico.<sup>(93)</sup> Em relação à segurança CV, este peptídeo não foi associado a nenhum aumento do risco CV, sendo que a incidência de eventos CV fatais foi menor no grupo tratado com pramlintide.<sup>(93)</sup> Apesar dos benefícios terapêuticos, o perfil farmacocinético não é o ideal pois requer injeções três vezes ao dia e não está disponível em conjunto com a insulina.<sup>(92)</sup> O efeito adverso mais comum foram náuseas e hipoglicemia leve a moderada.<sup>(93)</sup>

A glicoquinase (GK) tem sido proposta como alvo terapêutico porque oferece, potencialmente, a hipótese de corrigir dois defeitos encontrados na DM2: disfunção da secreção de insulina e excesso de produção de glicose hepática.<sup>(84)</sup> A GK é uma enzima monomérica que catalisa a fosforilação de glicose a glicose-6-fosfato.<sup>(94)</sup> Nas células  $\beta$  pancreáticas, a GK funciona como um sensor de glicose, controlando a secreção de insulina dependente de glicose. Nos hepatócitos, aumenta a captação de glicose, armazenando-a como glicogénio e/ou metabolizando-a pela via glicolítica, o que provavelmente diminui a produção hepática de glicose.<sup>(94)</sup> Os ativadores da GK ligam-se alostericamente à GK, estabilizando a conformação da enzima.<sup>(95)</sup> Vários compostos já demonstraram eficácia no controlo glicémico, apresentando um risco-benefício aceitável.<sup>(84,94,95)</sup> No entanto, tem surgido preocupações com a eficácia dos ativadores GK na diminuição da glicemia, que parece diminuir com o tempo. Porém, dados de modelos animais pré-clínicos apoiam a eficácia sustentada destes compostos.<sup>(95)</sup>

## Conclusão

Em suma, a DM2 é uma doença crónica e progressiva que está associada uma carga elevada de morbimortalidade. O tratamento precoce e intensivo de múltiplos fatores de risco CV, além do controlo glicémico, apresenta um impacto bastante positivo na diminuição das complicações micro e macrovasculares, particularmente na DCV. Os inibidores da DPP-4, os agonistas do recetor GLP-1 e inibidores do SGLT-2 são eficazes e seguros, podendo constituir uma opção terapêutica. Ao contrário da maioria dos fármacos convencionais, não aumentam o risco de hipoglicemia e têm um efeito neutro ou favorável no peso. Com os inibidores do SGLT-2, a redução dos eventos CV *major* parece ser um efeito de classe, porém, em relação aos análogos do GLP-1, apenas alguns fármacos demonstraram esse resultado. Por outro lado, os inibidores da DPP-4, apresentam um efeito CV neutro, com a exceção da saxagliptina que aumentou o risco de hospitalização por IC, em indivíduos com alto risco. Os inibidores do SGLT-2 têm a particularidade de não dependerem da função das células  $\beta$ , mas dependem da função renal para terem eficácia. Relativamente ao impacto na função renal, parece ocorrer um efeito benéfico, mas são necessários mais estudos, particularmente de longa duração.

Apesar destes avanços no tratamento, nem todos os indivíduos com DM2 atingem o controlo glicémico e, por isso, a investigação por novos mecanismos deve continuar.

## Bibliografia

1. World Health Organization. Global Report on Diabetes. Vol. 978. 2016.
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271–81.
3. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia.* 2016;59(11):2298–307.
4. Gregg EW, Li Y, Wang J, Rios Burrows N, Ali MK, Rolka D, et al. Changes in Diabetes-Related Complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med.* 2014;370(16):1514–23.
5. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al. Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;372(23):2197–206.
6. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotranspo. *Circulation.* 2017;136(3):249–59.
7. Cavender MA, Scirica BM, Raz I, Gabriel Steg P, McGuire DK, Leiter LA, et al. Cardiovascular Outcomes of Patients in SAVOR-TIMI 53 by Baseline Hemoglobin A1c. *Am J Med.* 2016;129(3):340e1-340e8.
8. Heller SR, Bergenstal RM, White WB, Kupfer S, Bakris GL, Cushman WC, et al. Relationship of glycated haemoglobin and reported hypoglycaemia to cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndrome events: The EXAMINE trial. *Diabetes, Obes Metab.* 2017;19(5):664–71.
9. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. Vol. 41, *Diabetes Care.* 2018.
10. Galligan A, Greenaway TM. Novel approaches to the treatment of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus. *Intern Med J.* 2016;46(5):540–9.
11. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 Diabetes management algorithm – 2018 Executive Summary. Vol. 24, *Endocrine Practice.* 2018.
12. Herman WH, Ye W, Griffin SJ, Simmons RK, Davies MJ, Khunti K, et al. Early detection and treatment of type 2 diabetes reduce cardiovascular morbidity and mortality: A simulation of the results of the Anglo-Danish-Dutch study of intensive treatment in people with screen-detected diabetes in primary care (ADDITION-Europe). *Diabetes Care.* 2015;38(8):1449–55.
13. Davis TME, Chubb SAP, Bruce DG, Davis WA. Metabolic memory and all-cause death in community-based patients with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes, Obes Metab.* 2016;18(6):598–606.
14. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644–57.
15. Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, Zinman B, Kastelein JJ, Lachin JM, et al. Design and baseline characteristics of the CARdiovascular Outcome Trial of LINagliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA®). *Diabetes Vasc Dis Res.* 2015;12(3):164–74.
16. Kumar A, Bharti SK, Kumar A. Therapeutic molecules against type 2 diabetes: What we have and what are we expecting? *Pharmacol Reports.* 2017;69(5):959–70.

17. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, Hocher B, Kanasaki K, Haneda M, et al. Linagliptin and its effects on hyperglycaemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction: the randomized MARLINA-T2D trial. *Diabetes, Obes Metab.* 2017;19(11):1610–9.
18. Ou H-T, Chang K-C, Li C-Y, Wu J-S. Risks of cardiovascular diseases associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and other antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: a nation-wide longitudinal study. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15(1):41.
19. Rosenstock J, Perkovic V, Alexander JH, Cooper ME, Marx N, Pencina MJ, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Cardiovascular safety and Renal Microvascular outcome study with LINagliptin (CARMELINA®): A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with type 2 diabetes and. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):39.
20. Rosenstock J, Marx N, Neubacher D, Seck T, Patel S, Woerle HJ, et al. Cardiovascular safety of linagliptin in type 2 diabetes: A comprehensive patient-level pooled analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14(1):57.
21. Lovshin JA, Rajasekeran H, Lytvyn Y, Lovblom LE, Khan S, Alemu R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition stimulates distal tubular natriuresis and increases in circulating SDF-1 $\alpha$ 1-67 in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(8):1073–81.
22. White WB, Kupfer S, Zannad F, Mehta CR, Wilson CA, Lei L, et al. Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and Recent Acute Coronary Syndromes From the EXAMINE Trial. *Diabetes Care.* 2016;39(7):1267–73.
23. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: A multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2015;385(9982):2067–76.
24. Cavender M, White W, Jarolim P, Bakris G, Cushman W, Kupfer S, et al. Serial Measurement of High Sensitivity Troponin I and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the EXAMINE Trial. *Circulation.* 2017;135(20):1911–21.
25. Kato S, Fukui K, Kirigaya H, Gytoku D, Linuma N. Inhibition of DPP-4 by alogliptin improves coronary flow reserve and left ventricular systolic function evaluated by phase contrast cine magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2016;223:770–5.
26. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232–42.
27. Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR, Alvarsson M, Bax WA, Chuang LM, et al. Effect of sitagliptin on kidney function and respective cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: Outcomes from TECOS. *Diabetes Care.* 2016;39(12):2304–10.
28. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation.* 2014;130(18):1579–88.
29. Mosenzon O, Leibowitz G, Bhatt DL, Cahn A, Hirshberg B, Wei C, et al. Effect of saxagliptin on renal outcomes in the SAVOR-TIMI 53 trial. *Diabetes Care.* 2017;40(1):69–76.
30. Udell JA, Bhatt DL, Braunwald E, Cavender MA, Mosenzon O, Steg PG, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: Observations from the SAVOR-TIMI 53 trial. *Diabetes Care.* 2015;38(4):696–705.
31. Sendon JL, Im K, Braunwald E, Scirica BM, Raz I. Impact of treatment with saxagliptin on glycaemic stability and  $\beta$ -cell function in the SAVOR-TIMI 53 study. *Diabetes, Obes Metab.* 2015;17(5):487–94.

32. Cooper ME, Perkovic V, McGill JB, Groop PH, Wanner C, Rosenstock J, et al. Kidney Disease End Points in a Pooled Analysis of Individual Patient-Level Data from a Large Clinical Trials Program of the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Linagliptin in Type 2 Diabetes. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(3):441–9.
33. Williams R, de Vries F, Kothny W, Serban C, Lopez-Leon S, Chu C, et al. Cardiovascular safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: A European multi-database, non-interventional post-authorization safety study. *Diabetes, Obes Metab.* 2017;19(10):1473–8.
34. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, Lukashevich V, Kozlovski P, Kothny W, et al. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *JACC Hear Fail.* 2018;6(1):8–17.
35. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber L V., et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247–57.
36. Lambadiari V, Pavlidis G, Kousathana F, Varoudi M, Vlastos D, Maratou E, et al. Effects of 6-month treatment with the glucagon like peptide-1 analogue liraglutide on arterial stiffness, left ventricular myocardial deformation and oxidative stress in subjects with newly diagnosed type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):8.
37. Kramer CK, Zinman B, Choi H, Connelly PW, Retnakaran R. Chronic liraglutide therapy induces an enhanced endogenous glucagon-like peptide-1 secretory response in early type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* 2017;19(5):744–8.
38. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. *Diabetes, Obes Metab.* 2018;20(1):42–9.
39. Kumarathurai P, Anholm C, Fabricius-Bjerre A, Nielsen OW, Kristiansen O, Madsbad S, et al. Effects of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide on 24-h ambulatory blood pressure in patients with type 2 diabetes and stable coronary artery disease. *J Hypertens.* 2017;35(5):1070–8.
40. Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen M-L, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2017;318(15):1460–70.
41. Smits MM, Tonneijck L, Muskiet MHA, Hoekstra T, Kramer MHH, Diamant M, et al. The effects of GLP-1 based therapies on postprandial haemodynamics: Two randomised, placebo-controlled trials in overweight type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;124:1–10.
42. Hunt B, Kragh N, McConnachie CC, Valentine WJ, Rossi MC, Montagnoli R. Long-term Cost-effectiveness of Two GLP-1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in the Italian Setting: Liraglutide Versus Lixisenatide. *Clin Ther.* 2017;39(7):1347–59.
43. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–22.
44. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(9):839–48.
45. Iacobellis G, Mohseni M, Bianco SD, Banga PK. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction. *Obes (Silver Spring).* 2017;25(2):311–6.
46. Meneilly GS, Roy-Duval C, Alawi H, Dailey G, Bellido D, Trescoli C, et al. Lixisenatide therapy in older patients with type 2 diabetes inadequately controlled on their current antidiabetic treatment: The GetGoal-O Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2017;40(4):485–93.
47. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al.

- Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228–39.
48. Blonde L, Pencek R, MacConell L. Association among weight change, glycemic control, and markers of cardiovascular risk with exenatide once weekly: A pooled analysis of patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:12.
  49. Scalzo RL, Moreau KL, Ozemek C, Herlache L, Mcmillin S, Gilligan S, et al. Exenatide improves diastolic function and attenuates arterial stiffness but does not alter exercise capacity in individuals with type 2 diabetes. *J Diabetes Complicat*. 2017;31(2):449–55.
  50. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, Simó R, et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20(4):889–97.
  51. Sorli C, Harashima S ichi, Tsoukas GM, Unger J, Karsbøl JD, Hansen T, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(4):251–60.
  52. Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, Sargin M, Karsbøl JD, Jacobsen SH, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):341–54.
  53. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, et al. Efficacy and Safety of Once- Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(2):258–66.
  54. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletič M, Rose L, Axelsen M, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, mul. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):355–66.
  55. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834–44.
  56. Dungan KM, Weitgasser R, Perez Manghi F, Pintilei E, Fahrbach JL, Jiang HH, et al. A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of once-weekly dulaglutide added on to glimepiride in type 2 diabetes (AWARD-8). *Diabetes, Obes Metab*. 2016;18(5):475–82.
  57. Mathieu C, Del Prato S, Botros F, Thieu VT, Pavo I, Haupt A, et al. Effect of Once Weekly Dulaglutide by Baseline Beta-cell Function in People with Type 2 Diabetes in the AWARD Programme. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;
  58. Home PD, Ahrén B, Reusch JEB, Rendell M, Weissman PN, Cirkel DT, et al. Three-year data from 5 HARMONY phase 3 clinical trials of albiglutide in type 2 diabetes mellitus: Long-term efficacy with or without rescue therapy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;131:49–60.
  59. Fisher M, Petrie MC, Ambery PD, Donaldson J, McMurray JJV, Ye J. Cardiovascular safety of albiglutide in the Harmony programme: A meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(9):697–703.
  60. Singh JSS, Fathi A, Vickneson K, Mordi I, Mohan M, Houston JG, et al. Research into the effect Of SGLT2 inhibition on left ventricular remodelling in patients with heart failure and diabetes mellitus (REFORM) trial rationale and design. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:97.
  61. Terra SG, Focht K, Davies M, Frias J, Derosa G, Darekar A, et al. Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone. *Diabetes, Obes*

- Metab. 2017;19(5):721–8.
62. Brown AJM, Lang C, McCrimmon R, Struthers A. Does dapagliflozin regress left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes? A prospective, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):229.
63. Januzzi JL, Butler J, Jarolim P, Sattar N, Vijapurkar U, Desai M, et al. Effects of Canagliflozin on Cardiovascular Biomarkers in Older Adults With Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(6):704–12.
64. Mancia G, Cannon CP, Tikkanen I, Zeller C, Ley L, Woerle HJ, et al. Impact of Empagliflozin on Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension by Background Antihypertensive Medication. *Hypertension.* 2016;68(6):1355–64.
65. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117–28.
66. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* 2015;17(12):1180–93.
67. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: Results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J.* 2016;37(19):1526–34.
68. C. Wanner, S. Inzucchi JL et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323–34.
69. Cefalu WT, Stenlöf K, Leiter LA, Wilding JPH, Blonde L, Polidori D, et al. Effects of canagliflozin on body weight and relationship to HbA1c and blood pressure changes in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2015;58(6):1183–7.
70. Bode B, Stenlöf K, Harris S, Sullivan D, Fung A, Usiskin K, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55–80 years with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* 2015;17(3):294–303.
71. Yale J-F, Bakris G, Cariou B, Nieto J, David-Neto E, Yue D, et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes, Obes Metab.* 2014;16(10):1016–27.
72. Heerspink HJL, Johnsson E, Gause-Nilsson I, Cain VA, Sjöström CD. Dapagliflozin reduces albuminuria in patients with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin blockers. *Diabetes, Obes Metab.* 2016;18(6):590–7.
73. Cefalu WT, Leiter LA, De Bruin TWA, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin's effects on glycemia and cardiovascular risk factors in high-risk patients with type 2 diabetes: A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. *Diabetes Care.* 2015;38(7):1218–27.
74. Leiter LA, Cefalu WT, de Bruin TWA, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin Added to Usual Care in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus with Preexisting Cardiovascular Disease: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with a 28-Week Extension. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(7):1252–62.
75. Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M, Ikehara K, Kanda E, Uchino H, et al. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):84.
76. Petrykiv S, David Sjöström C, Greasley PJ, Xu J, Persson F, Heerspink HJL. Differential effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors at varying degrees of renal function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5):751–9.
77. Persson F, Nyström T, Jørgensen ME, Carstensen B, Gulseth HL, Thuresson M, et



- al. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study. *Diabetes, Obes Metab.* 2018;20(2):344–51.
78. Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, Persson F, Gulseth HL, Thuresson M, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(9):709–17.
  79. Amin NB, Wang X, Jain SM, Lee DS, Nucci G, Rusnak JM. Dose-ranging efficacy and safety study of ertugliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes on a background of metformin. *Diabetes, Obes Metab.* 2015;17(6):591–8.
  80. Amin NB, Wang X, Mitchell JR, Lee DS, Nucci G, Rusnak JM. Blood pressure-lowering effect of the sodium glucose co-transporter-2 inhibitor ertugliflozin, assessed via ambulatory blood pressure monitoring in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes, Obes Metab.* 2015;17(8):805–8.
  81. Dagogo-Jack S, Liu J, Eldor R, Amorin G, Johnson J, Hille D, et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diabetes, Obes Metab.* 2018;20(3):530–40.
  82. Grunberger G, Camp S, Johnson J, Huyck S, Terra SG, Mancuso JP, et al. Ertugliflozin in Patients with Stage 3 Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: The VERTIS RENAL Randomized Study. *Diabetes Ther.* 2018;9(1):49–66.
  83. Briand F, Mayoux E, Brousseau E, Burr N, Urbain I, Costard C, et al. Empagliflozin, via switching metabolism toward lipid utilization, moderately increases LDL cholesterol levels through reduced LDL catabolism. *Diabetes.* 2016;65(7):2032–8.
  84. N.B. Amin, Aggarwal N, Pall D, Paragh G, Denney WS, Le V, et al. Two dose-ranging studies with PF-04937319, a systemic partial activator of glucokinase, as add-on therapy to metformin in adults with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* 2015;17(8):751–9.
  85. Li Z, Liu C, Xu X, Qiu Q, Su X, Dai Y, et al. Discovery of phenylsulfonyl acetic acid derivatives with improved efficacy and safety as potent free fatty acid receptor 1 agonists for the treatment of type 2 diabetes. *Eur J Med Chem.* 2017 Sep 29;138:458–79.
  86. Yamada H, Yoshida M, Ito K, Dezaki K, Yada T, Ishikawa SE, et al. Potentiation of Glucose-stimulated Insulin Secretion by the GPR40-PLC-TRPC Pathway in Pancreatic  $\beta$ -Cells. *Sci Rep.* 2016;6:25912.
  87. Sakuma K, Yabuki C, Maruyama M, Abiru A, Komatsu H, Negoro N, et al. Fasiglifam (TAK-875) has dual potentiating mechanisms via Gq-GPR40/FFAR1 signaling branches on glucose-dependent insulin secretion. *Pharmacol Res Perspect.* 2016;4(3):e00237.
  88. Li Z, Wang X, Xu X, Yang J, Qiu Q, Qiang H, et al. Design, synthesis and structure-activity relationship studies of novel phenoxyacetamide-based free fatty acid receptor 1 agonists for the treatment of type 2 diabetes. *Bioorganic Med Chem.* 2015;23(20):6666–72.
  89. Li Z, Qiu Q, Xu X, Wang X, Jiao L, Su X, et al. Design, synthesis and Structure-activity relationship studies of new thiazole-based free fatty acid receptor 1 agonists for the treatment of type 2 diabetes. *Eur J Med Chem.* 2016;113:246–57.
  90. Kim KM, Lee KS, Lee GY, Jin H, Durrance ES, Park HS, et al. Anti-diabetic efficacy of KICG1338, a novel glycogen synthase kinase-3 $\beta$  inhibitor, and its molecular characterization in animal models of type 2 diabetes and insulin resistance. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;409:1–10.
  91. Huang S, Zhu M, Wu W, Rashid A, Liang Y, Hou L, et al. Valproate pretreatment protects pancreatic  $\beta$ -cells from palmitate-induced ER stress and apoptosis by

- inhibiting glycogen synthase kinase-3 $\beta$ . *J Biomed Sci.* 2014;21:38.
92. Kowalczyk R, Brimble MA, Tomabechei Y, Fairbanks AJ, Fletcher M, Hay DL. Convergent chemoenzymatic synthesis of a library of glycosylated analogues of pramlintide: structure–activity relationships for amylin receptor agonism. *Org Biomol Chem.* 2014;12(41):8142–51.
93. Herrmann K, Zhou M, Wang A, de Bruin TWA. Cardiovascular safety assessment of pramlintide in type 2 diabetes: results from a pooled analysis of five clinical trials. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2016;2:12.
94. Xu J, Lin S, Myers RW, Addona G, Berger JP, Campbell B, et al. Novel, highly potent systemic glucokinase activators for the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2017;27(9):2069–73.
95. Baker DJ, Wilkinson GP, Atkinson AM, Jones HB, Coghlan M, Charles AD, et al. Chronic glucokinase activator treatment at clinically translatable exposures gives durable glucose lowering in two animal models of type 2 diabetes. *Br J Pharmacol.* 2014;171(7):1642–54.